

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-035461

(43)Date of publication of application : 09.02.1999

(51)Int.Cl.

A61K 31/335  
A61K 31/36  
A61K 31/36  
// C07D319/20  
C07D407/12  
C07D407/12

(21)Application number : 10-135443

(71)Applicant : MITSUBISHI CHEM CORP

(22)Date of filing : 18.05.1998

(72)Inventor : SHIBATA SHIGENOBU  
MORIYA TAKAHIRO  
ABE TOMOICHI

(30)Priority

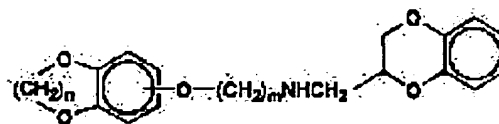
Priority number : 09129161    Priority date : 20.05.1997    Priority country : JP

## (54) THERAPEUTIC AGENT FOR SOMNIPATHY

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject medicine enhancing phase variation of a circadian rhythm induced from a light and useful for prevention and/or remedy for somnipathy by using a specific alkylene dioxybenzene derivatives as an active component.

SOLUTION: This prophylactic and/or therapeutic agent is obtained by formulating an alkylene dioxybenzene derivative of the formula {(m) is 2-5; (n) is 1-3} or its pharmaceutically permissible salt, or its hydrate or solvate as an active component. As a compound of the formula, especially 5-[3-{{(2S)-(1,4- benzodioxan-2-yl methyl)amino}propoxy]-1,3-benzodioxole is optimum. About somnipathy, the medicine is especially effective



for a circadian rhythm somnipathy such as a time differential variation area syndrome. The medicine can also be auxiliary used for enhancing a remedy effect in performing a physiotherapy such as a high luminous intensity light therapy.

---

#### LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 26.04.2005

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-35461

(43) 公開日 平成11年(1999) 2月9日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/335	A E D	A 6 1 K 31/335	A E D
31/36	A A E	31/36	A A E
	A G Z		A G Z
// C 0 7 D 319/20		C 0 7 D 319/20	
407/12	3 1 7	407/12	3 1 7
審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 7 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平10-135443

(22) 出願日 平成10年(1998) 5月18日

(31) 優先権主張番号 特願平9-129161

(32) 優先日 平 9 (1997) 5月20日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000003968

三菱化学株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目6番2号

(72) 発明者 柴田 重信

東京都東久留米市学園町2-6-17

(72) 発明者 守屋 孝洋

埼玉県人間市上藤沢982-5-305

(72) 発明者 阿部 倫一

神奈川県横浜市青葉区鶴志田町1000番地

三菱化学株式会社横浜総合研究所内

(74) 代理人 弁理士 今村 正純 (外2名)

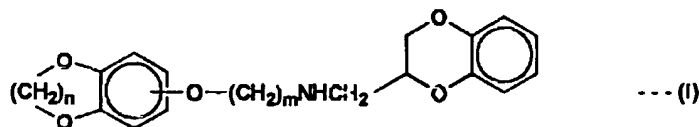
(54) 【発明の名称】 睡眠障害の治療剤

(57) 【要約】

【解決手段】 下記一般式 (I) (mは2~5の整数を表し、nは1~3の整数を表す) で示されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体 (例えば、5-[3-[(2S)-(1,4-ベンゾジオキササン-2-イルメチル)

アミノ]プロポキシ]-1,3-ベンゾジオキソールなど) 若しくはその薬学的に許容される塩などの物質を有効成分として睡眠障害、好ましくは概日リズム睡眠障害の予防及び/又は治療剤。

【化1】



【効果】 光による概日リズムの位相変化を増強する作用を有しており、内因性の睡眠相後退症候群などの睡眠

障害の予防及び/又は治療に有用である。

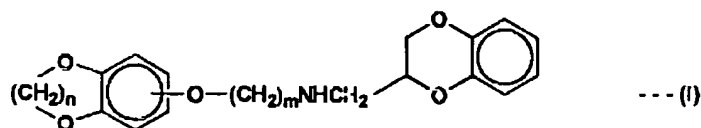
(2)

特開平11-35461

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(I)：

【化1】



(式中、mは2～5の整数を表し、nは1～3の整数を表す。)で示されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体若しくはその薬学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物を有効成分として含む睡眠障害の予防及び／又は治療剤。

【請求項2】 アルキレンジオキシベンゼン誘導体が5-[3-[(2S)-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメチル)アミノ]プロポキシ]-1,3-ベンゾジオキソールである請求項1に記載の予防及び／又は治療剤。

【請求項3】 睡眠障害が概日リズム睡眠障害である請求項1又は2に記載の予防及び／又は治療剤。

【請求項4】 概日リズム睡眠障害が時差帯域変化症候群である請求項3に記載の予防及び／又は治療剤。

【請求項5】 概日リズム睡眠障害が交代勤務睡眠障害である請求項3に記載の予防及び／又は治療剤。

【請求項6】 概日リズム睡眠障害が睡眠相後退症候群である請求項3に記載の予防及び／又は治療剤。

【請求項7】 老人性概日リズム睡眠障害に伴う症状の予防及び／又は治療に用いる請求項1又は2に記載の予防及び／又は治療剤。

【請求項8】 高照度光療法に用いる請求項1又は2に記載の予防及び／又は治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、睡眠障害の治療及び／又は予防に有用な医薬に関する。さらに詳しくは、特定のアルキレンジオキシベンゼン誘導体を有効成分として含み、睡眠障害、例えば、時差帯域変化症候群、交代勤務睡眠障害、又は睡眠相後退症候群等の概日リズム睡眠障害の予防及び／又は治療に有用な医薬の発明に関するものである。

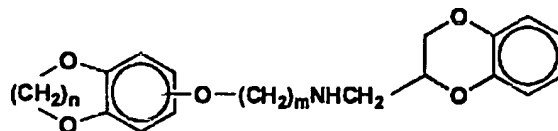
【0002】

【従来の技術】概日リズム睡眠障害は、夜間に正常な睡眠が得られないことを本人の主訴または主症状とする疾患であり、睡眠障害のために通常の社会行動に支障をきたす場合もある。この疾患は、時差帯域変化症候群や交代勤務睡眠障害等のような外因性の急性症候群のほか、体内時計又はその同調機構の障害により引き起こされる睡眠相後退症候群等の内因性慢性症候群などの多様な病態を包含している。概日リズム睡眠障害に対して種々の薬物治療が試みられているが、ベンゾジアゼピン系を中心とする睡眠薬では十分な治療効果が得られないことが知られている(「概日リズム睡眠障害」の病態、治療法などについては、総説として、尾崎茂、大川匡子共著、「睡眠障害と生体リズム」、特集時間薬理学—新しい投薬の指針、Molecular Medicine, Vol.34(3), pp.355-365, 1997などを参照のこと)。

【0003】種々の体内時計の同調因子が知られているが、それらのなかでも、光は最も位相調節作用の強い因子であることが知られている。また、高照度光療法が概日リズム睡眠障害の治療に有効であるという報告もある。従って、概日リズムに対する光の位相調節作用を増強する化合物は、概日リズム睡眠障害に対して有用な治療剤となる可能性がある。例えば、ビタミンB12は睡眠相後退症候群などの治療に有効であることが知られている(Takahashi et al. pp. 369-382 in Evolution of circadian clock (1994), Hokkaido University Press)、ラットにおいて光の概日リズム位相前進作用を増強することが報告されている(Ikeda et al. Experimentia, 52 (1996) 691-694)。

【0004】一方、下記の式：

【化2】



(式中、mは2～5の整数を表し、nは1～3の整数を表す)で示されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体が知られている(特開平3-264528号公報、特開平4-288072号公報)。これらの刊行物には、上記の一般式で示されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体が、セロトニン1A受容体サブタイプに結合するとともに、抗コンフリクト作用を示し、不安障害、精神分裂病、及び躁うつ病等の治療に有用であることが開示されている。

【0005】より具体的には、m=3；n=2；メタ置換の化合物(No. 1)、m=3；n=2；メタ置換の化合物(No. 2)、m=3；n=3；メタ置換の化合物

(3)

特開平11-35461

物 (No. 3)、 $m=4$ ;  $n=1$ ; メタ置換の化合物 (No. 4)、 $m=4$ ;  $n=3$ ; メタ置換の化合物 (No. 6)、 $m=5$ ;  $n=1$ ; メタ置換の化合物 (No. 7)、 $m=3$ ;  $n=1$ ; オルト置換の化合物 (No. 13) について、セロトニン1A受容体サブタイプに対する親和性 ( $K_i$  値) が開示されている。また、同公報には上記のNo. 1の化合物、No. 2の化合物、No. 3の化合物が抗コンフリクト作用を有し、不安障害、精神分裂病、躁うつ病等の治療に有用であることが開示されている。しかしながら、これらの刊行物には、上記の化合物の概日リズム睡眠障害に対する治療の可能性は示唆ないし教示されていない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、睡眠障害、例えば、概日リズム睡眠障害の予防及び／又は治療に有

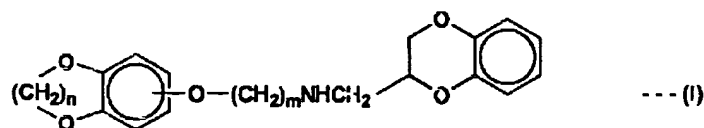
用な医薬を提供することを課題としている。より具体的には、睡眠相後退症候群等の内因性の概日リズム睡眠障害や外因性の睡眠障害を有効に予防及び／又は治療できる医薬を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者は上記の課題を解決すべく鋭意努力した結果、特定のアルキレンジオキシベンゼン誘導体が、概日リズムに対する光の位相調節作用を顕著に増強し、生体を体内時計に同調させる作用を有することを見出した。また、上記の誘導体が概日リズム睡眠障害を含む睡眠障害に対する予防及び／又は治療に有用であることを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

【0008】すなわち本発明は、下記の式 (I) ;

【化3】



(式中、 $m$ は2～5の整数を表し、 $n$ は1～3の整数を表す。)で示されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体若しくはその薬学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物を有効成分として含む睡眠障害の予防及び／又は治療剤を提供するものである。

【0009】上記発明の好ましい態様として、睡眠障害が概日リズム睡眠障害である上記の予防及び／又は治療剤；概日リズム睡眠障害が、時差帯域変化症候群、交代勤務睡眠障害、又は睡眠相後退症候群である上記の予防及び／又は治療剤；加齢に伴う概日リズム異常によって引き起こされる老人性概日リズム睡眠障害に伴う各種症状 (例えば、せん妄や夜間徘徊など) の予防及び／又は治療に用いる上記の予防及び／又は治療剤；並びに、高照度光療法に用いる上記の予防及び／又は治療剤が提供される。さらに好ましい態様として、上記式 (I) において  $n$  が1である化合物〔特に好ましくは5-[3-(2S)-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメチル)アミノ]プロポキシ]-1,3-ベンゾジオキソール〕若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含む上記の睡眠障害の予防及び／又は治療剤が提供される。

【0010】別の好ましい態様では、上記の予防及び／又は治療剤は、有効成分である上記式 (I) で表されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体と製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で提供される。さらに本発明の別の態様によれば、上記睡眠障害、好ましくは概日リズム睡眠障害の予防及び／又は治療剤の製造のための、上記式 (I) で表されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体及びその生理学的に許容される塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質の使用；並

びに、上記式 (I) で表されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体及びその生理学的に許容される塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む、睡眠障害の予防及び／又は治療方法、好ましくは概日リズム睡眠障害の予防及び／又は治療方法が提供される。

【0011】

【発明の実施の形態】本発明の予防及び／又は治療剤は、上記式 (I) で示されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体若しくはその薬学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物を有効成分として含むことを特徴としている。一般式 (I) で示されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体は公知であり、例えば、特開昭57-108088号公報、同58-219114号公報、及び特開平3-264528号公報に開示されているので、当業者は容易に入手可能である。上記式 (I) に包含されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体のうち、 $n$  が1である誘導体が好適である。フェニル基上に置換するアミノアルキレンオキシ基の結合位置はアルキレンジオキシ基の1個の酸素原子に対してオルト位又はメタ位のいずれでもよいが、メタ位であることが好ましい。

【0012】本発明の医薬の有効成分としては、一般式 (I) で示される遊離形態のアルキレンジオキシベンゼン誘導体のほか、生理学的に許容されるそれらの塩を用いてもよい。このような塩としては、例えば、塩酸塩、リン酸塩、又は硫酸塩等の鉱酸塩；酢酸塩、ギ酸塩、クエン酸塩、又はパラトルエンスルホン酸塩等の有機酸塩を挙げることができる。また、遊離形態の化合物又は上

(4)

特開平11-35461

記の塩の任意の水和物あるいは溶媒和物を本発明の医薬の有効成分として用いてもよい。溶媒和物を形成しうる溶媒は生理学的に許容される溶媒であれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、又は酢酸エチル等を挙げることができる。これらのうち、エタノール溶媒和物などを好適に用いることができる。

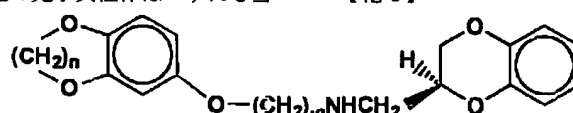
【0013】一般式(I)で示されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体は1個の不斉炭素を有しており、2種類の光学異性体が存在する。このような光学異性体の製造方法及び医薬用途については、特開平4-288072号公報に記載があり、2種の光学異性体はいずれも当

業者に利用可能である。本発明の医薬の有効成分としては、上記アルキレンジオキシベンゼン誘導体の光学的に純粋な形態の光学異性体、又は光学異性体の任意の混合物のいずれを用いてもよい。光学異性体を用いる場合にはS体を用いることが好ましい。また、光学異性体の等量混合物であるラセミ体を用いてもよい。

【0014】本発明の医薬の有効成分として好適なアルキレンジオキシベンゼン誘導体を以下に例示するが、本発明の医薬の有効成分は下記の誘導体に限定されることはない。

【0015】

【化4】



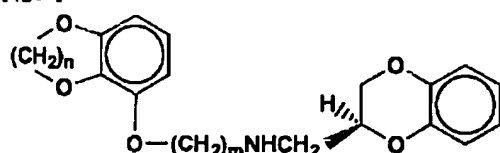
【表1】

化合物No.	m	n
1	3	1
2	3	2
3	3	3
4	4	1
5	4	2
6	4	3
7	5	1
8	5	2
9	5	3
10	2	1
11	2	2
12	2	3

化合物No.	m	n
13	3	1
14	3	2
15	3	3
16	4	1
17	4	2
18	4	3
19	5	1
20	5	2
21	5	3
22	2	1
23	2	2
24	2	3

【0016】

【化5】



【表2】

【0017】上記の表1及び2に例示された化合物のうち、特に好ましい化合物としてNo. 1の化合物を挙げることができるが、この化合物は、特開平3-264528号公報及び特開平4-288072号公報に具体的に示されている。なお、特開平3-264528号公報及び特開平4-288072号公報には、本発明の有効成分である式(I)のアルキレンジオキシベンゼン誘導体がセロトニン1A受容体サブタイプに高い親和性を有しており、抗コンフリクト作用を有することが示されている。また、これらの刊行物には、該アルキレンジオキシベンゼン誘導体が不安障害、精神分裂病、又は躁うつ病等の治療に有用であることが開示されているが、これらの誘導体が睡眠障害の治療、例えば概日リズム睡眠障害の治療に有用であることは全く示唆ないし教示されていない。

【0018】いかなる特定の理論に拘泥するわけではないが、本発明の医薬は、恒暗条件下において、光が概日リズムの位相を前進させる作用を顕著に増強し、概日リズムを体内時計に対して同調させる光の作用を顕著に増

(5)

特開平11-35461

強することができる。従って、本発明の医薬は、内因的な概日リズム睡眠障害、例えば、睡眠相後退症候群や老人性概日リズム睡眠障害などの予防及び／又は治療に有用であり、加齢に伴う概日リズム異常によって引き起こされる睡眠障害に伴う症状、例えば、せん妄や夜間徘徊などの予防及び／又は治療に用いることができる。

【0019】また、本発明の医薬は、環境の変化によって引き起こされる外因的な概日リズム睡眠障害、例えば時差帯域変化症候群や交代勤務睡眠障害などの予防及び／又は治療にも有用である。さらに、本発明の医薬は、概日リズム睡眠障害以外の各種睡眠障害の予防及び／又は治療にも有用である。本発明の医薬は、睡眠障害の予防及び／又は治療を目的として行われる他の薬物療法と組み合わせて用いてもよく、また、高照度光療法などの理学療法を行うに際して、治療効果を高めるための補助的な医薬として用いてもよい。

【0020】上記アルキレンジオキシベンゼン誘導体及びその薬学的に許容される塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質は、それ自体をヒトを含む哺乳類に投与してもよいが、一般的には、有効成分である上記物質の1種又は2種と製剤用添加物を含む医薬組成物を製造して患者に投与することが好適である。このような医薬組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、細粒剤、散剤、丸剤、トローチ、舌下剤、若しくは液剤などの経口投与用の製剤、または注射剤、点滴剤、座剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、吸入剤、若しくは経皮吸収型の貼付剤等の非経口投与用の製剤を挙げることができる。

【0021】経口投与用の錠剤又はカプセル剤は、通常は単位投与物として提供され、結合剤、充填剤、希釈剤、打錠剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、香味剤、又は湿潤剤のような通常の製剤用添加物を用いて製造することができる。錠剤は当業界で周知の方法に従って、例えば、腸溶性コーティング剤を用いてコーティングすることができ、例えば、セルロース、マンニトール、又はラクトースなどの充填剤；澱粉、ポリビニルポリピロリドン、澱粉誘導体、又はナトリウム澱粉グリコラートなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；ラウリル硫酸ナトリウムなどの湿潤剤を用いて製造してもよい。

【0022】経口投与用の液剤は、例えば、水性又は油性懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップ剤又はエリキシル剤などのほか、使用前に水又は適当な水性媒体を添加することにより溶解可能な凍結乾燥品などの形態の乾燥製剤として提供することができる。このような液剤には、通常の製剤用添加物、例えばソルビトール、シロップ、メチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル又は水素化食用脂肪のような沈殿防止剤；レシチン、ソルビタンモノオレート、アラビアゴム

のような乳化剤；アーモンド油、精留ココナッツ油、油状エステル（例えばグリセリンのエステル）、プロピレングリコール、エチルアルコールのような食用油も包含する）非水性媒体；p-ヒドロキシ安息香酸のメチルエステル、エチルエステル、若しくはプロピルエステル、又はソルビン酸のような保存剤；及び必要に応じて通常の香味剤又は着色剤を配合することができる。

【0023】経口投与用の製剤は、混合、充填、または打錠などの当業界で周知の方法により製造することができる。また反復複合操作を用いて、多量の充填剤などを使用した製剤中に有効成分を分布させてもよい。注射剤や点滴剤などの非経口投与用の製剤は、一般的には、有効成分である上記の物質と滅菌媒体とを含有する単位投与量製剤として提供されるが、上記物質を適宜の媒体に溶解して滅菌濾過し、ついで適当なバイアル又はアンプルに充填して密封することにより製造することができる。安定性を高めるために、組成物を凍結した後にバイアル中に充填し、水を真空下で除去してもよい。非経口投与用の懸濁液は、実質的に非経口溶液の場合と同じ方法で製造されるが、有効成分を媒体に懸濁してエチレンオキシドなどのガス滅菌を行うことにより好適に製造できる。また、有効成分が均一分布となるように、必要に応じて界面活性剤や湿潤剤等を添加してもよい。

【0024】本発明の医薬の投与量は、治療や予防の目的、治療又は予防すべき疾患の種類、患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定すればよいが、通常の場合、成人1日あたり、経口投与により有効成分量として0.01mg〜1000mg程度、好ましくは1〜100mg程度を投与することができる。このような投与量を1日あたり1〜数回に分けて投与してもよい。

【0025】

【実施例】以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。なお、実施例において、本発明の医薬の有効成分として上記表1に例示されたNo. 1の化合物（ $m=3$ ； $n=1$ ；メタ置換：以下、実施例において「本発明医薬」と略記する。）を用いた。

【0026】例1

ハムスターを回転かごのついた飼育ケージで恒暗条件下に飼育した。回転かごの回転数によってハムスターの活動リズムを経日的に測定した。恒暗条件下に飼育されているハムスターは約24時間周期の活動リズム（概日リズム）を示した。活動期の始まりをサーカディアンタイム（circadian time：以下、CTと略す）12とした。2週間の飼育の後、CT20に60ルクスの光を15分間照射した。本発明医薬を光照射の30分前、5分後または60分後に腹腔内投与した。光照射単独では概日リズムは2時間前進した（図1）。光照射30分前に本発明医薬を投与すると、この位相前進作用は用量依存的に増強され、3mg/kgの投与量では有意差が認めら

(6)

特開平11-35461

れた(図1)。

【0027】本発明医薬を光照射の5分後、または60分後に投与した場合にも位相前進増強作用は認められたが(図2)、光照射を行わずに本発明医薬を3mg/kgの用量を単独投与した場合には位相の変化は認められなかった。一方、セロトニン1A受容体の部分作動薬であるタンドスピロン(比較例)を10及び20mg/kgを投与した場合には、光による位相前進作用に有意差は認められなかった(図3)。これらの結果は、光同調を増強する本発明医薬の作用がセロトニン1A受容体の刺激にのみ起因するものではないことを示している。

【0028】

【発明の効果】本発明の医薬は、光による概日リズムの

位相変化を増強するので、種々の睡眠障害、例えば概日リズム睡眠障害の予防及び/又は治療に有用である。

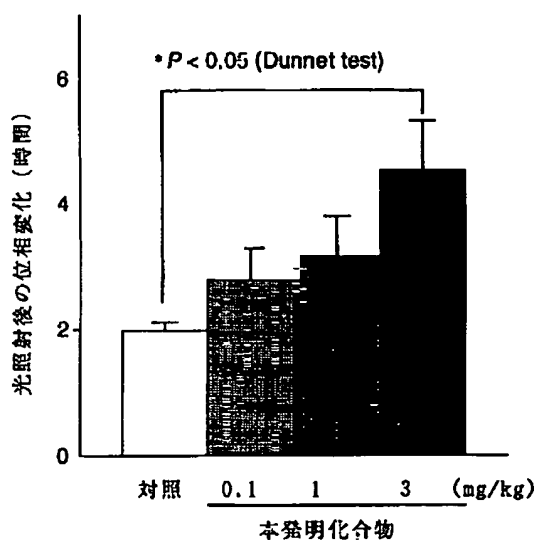
【図面の簡単な説明】

【図1】 光照射後に惹起される概日リズムの位相前進に対する本発明の医薬の作用(光照射30分前投与)を示した図である。

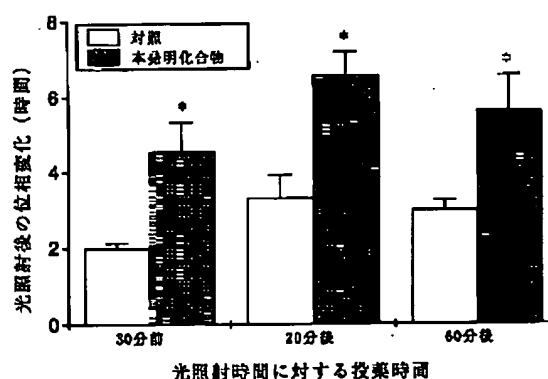
【図2】 光照射後に惹起される概日リズムの位相前進に対する本発明の医薬の作用を、投与時間を変化させて観測した結果を示す図である。図中、\*は危険率5%をもって対照群に対して有意差があることを示す。

【図3】 光照射後に惹起される概日リズムの位相前進に対するタンドスピロン(比較例)の作用(光照射30分前投与)を示した図である。

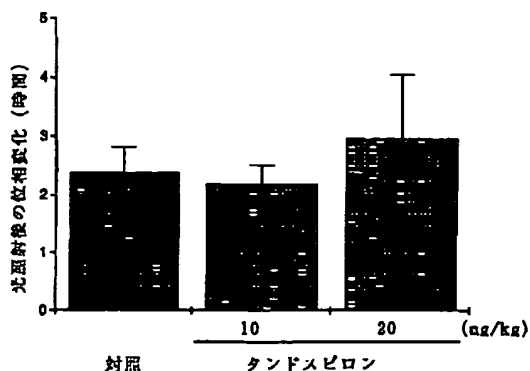
【図1】



【図2】



【図3】





(7)

特開平11-35461

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

C 0 7 D 407/12

識別記号

3 1 9

F I

C 0 7 D 407/12

3 1 9